

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
PÓS-GRADUAÇÃO ESPECIALIZAÇÃO EM SAÚDE MENTAL

SILVIA COLARES COELHO

TRANSTORNO BIPOLAR: ABORDAGEM GERAL

CRICIÚMA
2012

SILVIA COLARES COELHO

TRANSTORNO BIPOLAR: ABORDAGEM GERAL

Monografia apresentada ao Setor de Pós-graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC, para a obtenção do título de especialista em Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. Emilio Luiz Streck

CRICIÚMA

2012

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida: meus pais, Antonio e Menaide, a minha irmã Simone e ao meu namorado Andrews, que confiaram no meu potencial para esta conquista. Obrigada, por estarem sempre presentes em todos os momentos, me dando carinho, apoio, incentivo, determinação, fé, e principalmente pelo amor de vocês.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por ter me dado forças e iluminado meu caminho para que pudesse concluir mais uma etapa da minha vida;

Aos meus Pais, Antonio e Menaide, que me deram toda a estrutura para que me tornasse a pessoa que sou hoje. Pela confiança e pelo amor que me fortalece todos os dias;

Ao meu namorado, Andrews, pela paciência nos momentos que estive ausente para execução deste trabalho, por ter me dado todo o apoio que necessitava nos momentos difíceis, todo carinho, respeito, e por tornar minha vida cada dia mais feliz.

Ao meu orientador, professor Emilio Luiz Streck, pelo ensinamento e dedicação dispensados no auxílio à concretização dessa monografia;

Enfim, gostaria de agradecer a todos que contribuíram diretamente ou indiretamente para que este trabalho fosse realizado, meu eterno AGRADECIMENTO.

.

“Não existe nada completamente errado no mundo, mesmo um relógio parado, consegue estar certo duas vezes por dia”

Paulo Coelho

RESUMO

O Transtorno bipolar (THB) possui alta prevalência na população mundial e causa perdas significativas na vida dos portadores. É considerado um dos mais graves tipos de transtorno mental e envolve aspectos neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais e socioafetivos. Além disso, está associado a altos índices de mortalidade e prejuízos socioeconômicos. O presente trabalho visa aprofundar os conhecimentos e esclarecer conceitos. Realizou-se uma revisão da literatura acerca das características do TB, considerando-se aspectos históricos, diagnósticos e relacionados ao tratamento. Estudos realizados encontraram uma taxa anual de incidência para o transtorno bipolar de 0,5%, muito próxima da prevalência anual de 0,6%, indicando que a duração média de um episódio de humor é em geral maior do que um ano. Atualmente o transtorno de humor bipolar é visto como um transtorno predominantemente neurobiológico com expressão psicológica nos quais há, em geral, a presença de estressores psicossociais inespecíficos agindo como desencadeadores ou mantenedores dos episódios. Nesse transtorno os fatores genéticos possuem um papel maior do que em qualquer outro transtorno psiquiátrico. O tratamento engloba a psicoterapia e a farmacoterapia. Dentro da farmacoterapia o lítio é a primeira escolha no tratamento da mania, mas ácido valpróico, carbamazepina e antipsicóticos atípicos são também frequentemente utilizados. A eletroconvulsoterapia está indicada na mania grave, psicótica ou gestacional.

Palavras-chave: transtorno bipolar, epidemiologia, histórico, tratamento, diagnóstico.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1 – Episódio maniaco, hipomania, ciclotimia e ciclagem rápida	47
Fluxograma 2 - Episódio depressivo.....	48
Fluxograma 3 - Episódio misto.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais estudos de neuroimagem em pacientes bipolares adultos.....	16
Tabela 2 – Estágios da Mania	24
Tabela 3 - Tratamento de monoterapia no transtorno bipolar: intervenções baseadas em ensaios clínicos randomizados	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Antidepressivo
AV/DVP	Ácido valpróico/ divalproato de sódio
APA	Antipsicóticos atípicos
CBZ	Carbamazepina
CID	Classificação Internacional das Doenças
CSF	Fator Estimulante de Colônias
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECA	Área Programática Epidemiológica
EH	Estabilizador do humor
ETC	Eletroconvulsoterapia
GABA	Ácido Gama Aminobutírico
KA	Ácido Kaínico
IMAO	Inibidores da Monoamina-Oxidase
MAO	Monoaminas Oxidases
Li	Lítio
LMTG	Lamotrigina
NMDA	N-metil-D-Aspartato
OLZ	Olanzapina
RSP	Risperidona
SNC	Sistema Nervoso Central
5-HT	Serotonina
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
THB	Transtorno Humor Bipolar
TPM	Topiramato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 TRANSTORNO BIPOLAR: ABORDAGEM GERAL	12
2.1 HISTÓRICO DO CONCEITO	12
2.2 EPIDEMIOLOGIA	13
2.3 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	14
2.3.1 Fatores biológicos	15
2.3.1.1 Genética	15
2.3.1.2 Neuropatologia	15
2.3.1.3 Fisiopatologia	17
2.3.1.3.1 Sistema serotoninérgico	18
2.3.1.3.2 Sistema dopaminérgico	19
2.3.1.3.3 Sistema noradrenérgico	19
2.3.1.3.4 Sistema gabaérgico	20
2.3.1.3.5 Sistema glutamatérgico	20
2.3.2 Fatores ambientais	21
2.3.3 Fatores psicossociais	21
2.4 DADOS CLINICOS E DIAGNÓSTICO	22
2.4.1 Mania	23
2.4.1.1 Critérios diagnósticos do DSM-IV para episódio maníaco	24
2.4.1.2 Hipomania	26
2.4.1.3 Mania sem sintomas psicóticos	27
2.4.1.4 Mania com sintomas psicóticos	27
2.4.1.5 Apresentação clínica do transtorno afetivo bipolar	27
2.4.2 Classificação do transtorno bipolar	28
2.4.2.1 Transtorno bipolar I	28
2.4.2.2 Transtorno bipolar II	29
2.4.2.3 Transtorno ciclotímico	29
2.5 TRATAMENTO	30
2.5.1 Tratamento farmacológico	30
2.5.1.1 Tratamento farmacológico de episódio maníaco	30
2.5.1.1.1 Mania aguda	30
2.5.1.1.2 Episódio depressivo bipolar	32

2.5.1.1.3 <i>Episódio misto</i>	34
2.5.1.1.4 <i>Ciclagem rápida</i>	35
2.5.2 Psicoterapia	35
3 CONCLUSÃO	38
REFERENCIAS	39
ANEXO(S)	46
ANEXO A – Algoritmo do tratamento farmacológico de episódios maníacos.....	47

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é considerado um dos mais graves tipos de transtorno mental e envolve aspectos neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais e socioafetivos. Além disso, está associado a altos índices de mortalidade e prejuízos socioeconômicos (PEREIRA et al., 2010, p. 152).

De acordo com os manuais de classificação diagnóstica, o transtorno bipolar caracteriza-se pela ocorrência de episódios de humor alternados, os quais variam em intensidade, frequência e duração. É considerado um transtorno crônico e complexo caracterizado por episódios de depressão, mania ou hipomania de forma isolada ou mista (SOUZA, 2005, p.63).

O transtorno bipolar causa um grande número de consequências. Pacientes com transtorno bipolar apresentam aumento da mortalidade por suicídio, homicídio e acidentes. O episódio maníaco do transtorno bipolar, em particular, está associado a elevado potencial para o indivíduo se envolver com atividades de risco para si ou para terceiros. Impulsividade, agressividade, hipersexualidade e gastos excessivos estão entre os correlatos do comportamento maníaco associados com esse risco. Adicionalmente, esse diagnóstico parece estar associado com consequências negativas em vários aspectos da vida pessoal. Assim, indivíduos com sintomas do spectrum bipolar estão mais predispostos a problemas no ambiente de trabalho e nos relacionamentos interpessoais (HIRSCHFELDT; VORNIK, 2004, p.5).

O transtorno bipolar é uma manifestação clínica complexa, podendo afetar em torno de 1% da população em geral (MENEZES; SOUZA, 2011, p. 125). Dessa forma, implica em um tratamento multifatorial, que envolve tanto aspectos biológicos como psicossociais. Algumas das principais formas de tratamento englobam a farmacoterapia, grupos de apoio, terapia focada na família, terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal e de ritmo social, psicoeducação e eletroconvulsoterapia (SANTIN et al., 2005, p. 108).

Cabe ressaltar que o manejo do THB requer a utilização de diferentes técnicas, em complementaridade. Assim, o tratamento medicamentoso pode associar-se à psicoterapia, individual e em grupo, sendo que o uso de diferentes estratégias associadas pode favorecer a adesão ao tratamento como um todo (PEREIRA et al., 2010, p. 157).

Considerando-se a alta prevalência do THB na população e seu impacto na vida dos portadores, estudos que venham a colaborar com a compreensão dos mecanismos envolvidos no THB são importantes, tanto do ponto de vista clínico quanto do social (KAPCZINSKI et al., 2008, p. 8). Assim, o presente trabalho busca, através de uma revisão seletiva da literatura, aprofundar e esclarecer conceitos, acerca das características do TB, considerando-se aspectos históricos, epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia e tratamento.

2 TRANSTORNO BIPOLAR: ABORDAGEM GERAL

2.1 HISTÓRICO DO CONCEITO

O quadro de transtorno de humor começou a ser descrito desde o período grego clássico. Aretaeus da Capadocia, no século I d.C., descreveu a mania e a melancolia como fenômenos diferentes da mesma doença, sendo essa a primeira concepção da bipolaridade. Afirmou ainda que a etiologia desses quadros era biológica, isto é, consequência de um distúrbio cerebral, mostrando-se diferente dos estados secundários a um motivo psicológico (MARNEROS, 2001, p. 231).

A discussão acerca do conceito de transtorno bipolar ressurgiu novamente no século XIX. Griesinger, em 1845, assinalou como “usual” a mudança da melancolia para a mania e essa idéia foi decisiva no desenvolvimento posterior desse conceito pela escola Francesa. Em 1854, Falret e Baillarger apresentam, respectivamente em *la folie circulaire* e em *la folie à double forme*, uma descrição explícita do transtorno bipolar como doença única. A principal diferença era o fato de Falret considerar os episódios separados por intervalos, o que não importava para Baillarger (MARNEROS, 2001, P. 233).

Os conceitos franceses de *la folie circulaire* e *la folie à double forme* rapidamente alcançaram os outros países da Europa, incluindo a Alemanha e outros países de língua alemã (DEL PORTO, 2005, p. 8).

Ao fim do século XIX, no entanto, e apesar das contribuições de Falret, Baillarger a maioria dos clínicos continuava a considerar a mania e a melancolia como entidades distintas, crônicas, e com curso deteriorante (DEL PORTO; DEL PORTO, 2005, p. 8).

Kraepelin, ao separar as psicoses em dois grandes grupos (a demência precoce e a insanidade maníaco-depressiva), consolidou a importância dos conceitos discutidos acima. As concepções de Kraepelin trouxe para a psiquiatria um modelo médico firmemente enraizado em observações clínicas, sendo de extremo valor e férteis até hoje. Incluiu no conceito de enfermidade maníaco-depressiva “as formas leves da doença, que chegam aos limites dos temperamentos”, Kraepelin lançou a semente do que, nos últimos anos, vem sendo chamado de “espectro bipolar” (DEL PORTO, 2005, p. 8).

As psicoses maníaco-depressivas aparecem hoje sob a denominação de transtornos do humor (afetivos) na CID-10. Em termos conceituais, permanece como sendo fundamental a alteração do humor ou afeto geralmente para depressão ou elevação. Desta forma, o humor encontra-se polarizado de forma anormal ou mórbida para tristeza/melancolia ou para exaltação/irritabilidade. Além da alteração do estado de humor, modifica-se também o nível da energia e do interesse. Assim, a alteração primária do humor, faz-se acompanhar de concomitante alteração do nível global de atividade, tornando os demais sintomas secundários e compreensíveis (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 295).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O transtorno de humor bipolar é uma doença de distribuição cosmopolita, afetando cerca de 1% dos homens e mulheres em todo o mundo (MACHADO-VIEIRA et al., 2005, p. 28). No Brasil ele acomete cerca de 1% da população geral (MENEZES; SOUZA, 2011, p. 125).

Segundo Lima (2005, p. 18), um estudo realizado pelo Epidemiological Catchment Area (ECA) encontrou uma taxa anual de incidência para o transtorno bipolar de 0,5%, muito próxima da prevalência anual de 0,6%, indicando que a duração média de um episódio de humor é em geral maior do que um ano. Os achados do ECA também indicam que os sintomas maníacos são raros na população geral (por exemplo, apenas 3% relataram ocorrência de período de uma semana de humor elevado, expansivo ou irritado) em algum momento da sua vida.

Dados de uma investigação epidemiológica estimaram a prevalência de mania na vida em 1,7% para as mulheres e 1,8% para os homens (DIAS et al, 2006, p. 81). De acordo, com Moreno et al. (2005, p. 39), pelo menos 5% da população geral já apresentou mania ou hipomania.

O transtorno afetivo bipolar começa mais precocemente que o transtorno depressivo recorrente, tendo seu início entre a infância (a partir dos 5 anos) e ao climatério (até os 50 anos ou mesmo depois, em raros casos) (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 297). De acordo com Lima (2005, p. 19), os estudos do ECA encontraram idade de início de 18 anos para bipolar tipo I e de 22 anos para bipolar tipo II e a idade média do primeiro episódio do transtorno de humor bipolar foi de

23,5 anos na coorte de indivíduos nascidos entre 1900 e 1939 e de 19 anos na de indivíduos nascidos entre 1940 e 1959.

Há evidências de que mulheres bipolares apresentam mais evolução de ciclagem rápida, mais episódios depressivos, mais mania disfórica e estados mistos de tipo II (depressão e hipomania) do que os homens, no entanto, homens bipolares se suicidam mais frequentemente (PERUGI et al., 2001, p. 106).

Segundo Dias et al. (2006, p. 81), nenhuma diferença digna de nota observa-se quanto à raça ou à situação socioeconômica. Os episódios maníacos ocorrem mais frequentemente na primavera e verão.

O transtorno bipolar está associado a um elevado risco de mortalidade, sendo que aproximadamente 25% dos pacientes tentam o suicídio em algum momento de sua vida, e destes 11% tem êxito. Esta taxa é ainda mais elevada no que diz respeito aos pacientes não tratados, atingindo 15% (ETAIN et al., 2008, p. 868).

Nos Estados Unidos, as taxas de prevalência de THB em idosos variam entre 0,1% e 0,4%. No entanto, este transtorno atinge cerca de 10% a 25% de todos os pacientes idosos com transtornos de humor e é responsável por 5% das internações de idosos por causas psiquiátricas no país (AZIZ et al., 2006, p. 347). No Brasil, não há uma precisão sobre a incidência e prevalência de THB na terceira idade. Entretanto, o diagnóstico de THB em idosos destaca-se como causa de internações psiquiátricas neste grupo (ZUNG, 2007, p. 17).

2.3 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A etiologia dos transtornos de humor ainda é desconhecida. Didaticamente, podem-se separar os fatores patogenéticos em biológicos (genéticos, neuroquímicos) e psicossociais (FONTANA; FONTANA, 2001, p. 297).

Atualmente o transtorno de humor bipolar é visto como um transtorno predominantemente neurobiológico com expressão psicológica nos quais há, em geral, a presença de estressores psicossociais inespecíficos agindo como desencadeadores ou mantenedores dos episódios. Nesse transtorno os fatores genéticos possuem um papel maior do que em qualquer outro transtorno psiquiátrico (SHANSIS; CORDIOLI, 2005, p.332).

2.3.1 Fatores biológicos

2.3.1.1 Genética

É uma doença com importante fator genético, cuja herança se caracteriza por mecanismos complexos de transmissão envolvendo múltiplos genes que estão sob influência de inúmeros fatores ambientais (MICHELON; VALLADA, 2004, p.12).

Estudos com gêmeos, de ligação e de associação permitiram caracterizar a herdabilidade dessa doença, identificar regiões cromossômicas potencialmente associadas ao transtorno bipolar e avaliar a contribuição de genes candidatos na sua etiologia. Em virtude da complexidade do modo de transmissão do THB e de sua heterogeneidade fenotípica muitas dificuldades são encontradas na identificação desses genes (MICHELON; VALLADA, 2004, p. 12).

A concordância entre gêmeos idênticos (monozigóticos) varia de 60% a 80% e o risco de desenvolver THB em parentes de primeiro grau de um portador situa-se entre 2% e 15% (MICHELON, VALLADA, 2005, p. 22). As taxas de concordância em gêmeos dizigóticos variam de 5% a 25% (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 297).

O fator ambiental nesses casos é um grande desencadeante do processo, pois, caso contrário, a concordância seria de 100% (FONTANA; FONTANA, 2005, p.297). Para avaliar melhor o impacto desses fatores como desencadeantes do THB, estudos envolvendo gêmeos criados por famílias diferentes, sob influências distintas, reforçam a grande contribuição genética para essa doença (MICHELON; VALLADA, 2005, p. 22).

Diferentes mecanismos genéticos podem estar envolvidos na etiopatogenia do THB, tais como alterações cromossômicas, heterogeneidade de alelos, heterogeneidade de genes (loci), epistasis, mutação dinâmica levando ao fenômeno de antecipação, imprinting e mutação de genes mitocondriais (MICHELON; VALLADA, 2005, p. 23).

2.3.1.2 Neuropatologia

Alterações na estrutura cerebral têm sido descritas no THB, por meio de estudos de neuroimagem (MACHADO-VIEIRA et al., 2005, p. 30).

Os estudos de neuroimagem estrutural demonstraram alterações significativas do volume cerebral, sugerindo atrofia e/ou perda neuronal, pelo menos em uma proporção dos indivíduos com THB. Diversos trabalhos relataram diminuição significativa da substância cinzenta no córtex pré-frontal e temporal, além de aumento dos ventrículos laterais (FREY et al., 2004, p.181).

Os estudos neuroanatômicos das diversas regiões corticais cerebrais sugerem, principalmente, alterações da amígdala e diminuição do córtex pré-frontal subgenuar, estruturas que são intimamente conectadas a regiões subcorticais e estão relacionadas com o controle da resposta emocional. Estudos que avaliaram os gânglios basais demonstraram aumento significativo do estriado, globo pálido e núcleo caudado em pacientes com THB (MACHADO-VIEIRA et al., 2005, p. 30).

Alguns achados apontam para a hipótese de que pelo menos um subgrupo de indivíduos bipolares e unipolares, principalmente os com história familiar positiva, apresenta algum déficit da densidade glial em múltiplos sítios do córtex pré-frontal, o que pode afetar sua conexão com outras regiões cerebrais (FREY et al., 2004, p. 181).

Os resultados observados nas regiões subcorticais e fossa posterior sugerem comprometimento dos gânglios da base e do cerebelo, estruturas associadas à modulação do afeto e da atenção, respectivamente (MACHADO-VIEIRA et al., 2005, p.31).

Estudos de redução da densidade glial podem resultar em uma diminuição do número de sinapses funcionais no THB. Consistentemente com essa hipótese de disfunção sináptica, dois estudos pós-mortem que avaliaram a região hipocampal evidenciaram diminuição da expressão do mRNA de proteínas sinápticas e das espinhas dendríticas apicais de células piramidais na subregião subicular de indivíduos com THB (EASTWOOD; HARRISON, 2000, p. 425).

Tabela 1 – Principais estudos de neuroimagem em pacientes bipolares adultos
(continua)

Autores	Ano	Principais achados
---------	-----	--------------------

Tabela 1 – Principais estudos de neuroimagem em pacientes bipolares adultos
(conclusão)

Rosso et al.	2007	Amígdala ↑
Lyoo et al.	2006	Cíngulo esquerdo ↓, córtex frontal ↓, córtex occipital ↓
El – Badri et al.	2006	Lobo temporal ↓
Doris et al.	2004	Cíngulo anterior ↓
Lyoo et al.	2004	Cíngulo anterior ↓
Sharma et al.	2003	Córtex pré – frontal subgenua ↓
Brambilia et al.	2003	Amígdala ↑
Blumberg et al.	2003	Amígdala ↓
Silverstone et al.	2003	Hiperintensidade de substancia branca
Brambilia et al.	2003	Corpo caloso ↓
Lopez – Larson et al.	2002	Córtex pré-frontal ↓
Moore et al.	2001	Hiperintensidade de substancia branca
Brambilia et al.	2001	Córtex cerebral ↓
Altshuler et al.	2000	Amígdala ↑
Strakowski et al.	1999	Amígdala ↑, Tálamo ↑, Estriado ↑
Sax et al.	1999	Córtex pré-frontal ↓
Lim et al.	1999	Córtex cerebral ↓
Hirayasu et al.	1999	Córtex pré-frontal subgenua ↓
Altshuler et al.	1998	Amígdala ↑
Roy et al.	1998	Lobo temporal ↑
Pearlson et al.	1997	Lobo temporal direito ↑, Amígdala esquerda ↓
Drevets et al.	1997	Córtex pré-frontal subgenua ↓
Zipursky et al.	1997	Ventrículos ↑
Altshuler et al.	1995	Hiperintensidade de substancia branca
Elkis et al.	1995	Ventrículos ↑
Dupont et al.	1995	Tálamo ↑
Harvey et al.	1994	Lobo temporal ↑
Aylward et al.	1994	Caudado ↑
Kato et al.	1994	Ventrículos ↑
Jurjus et al.	1993	Ventrículos ↑
Altshuler et al.	1991	Lobo temporal ↓
Andreasen et al.	1990	Ventrículos ↑
Coffman et al.	1990	Corpo caloso ↓
Hauser et al.	1989	Lobo temporal ↓

Fonte: Stevin Parreira Zung, 2007.

2.3.1.3 Fisiopatologia

Outra questão envolvida com o transtorno bipolar é o sistema de neurotransmissão, pois estudos mostram que nessa patologia ocorrem alterações em substâncias intracelulares que estão envolvidas com a regulação dos neurotransmissores (KAPCZINSKI et al., 2004, p. 17).

A hipótese das catecolaminas presume que a mania é devido a um excesso de catecolaminas, e depressão à sua depleção. A norepinefrina tem sido implicado principalmente por causa da ligação entre depressão e transmissão noradrenérgica aberrante. A dopamina tem sido implicado porque o precursor da dopamina L-dopa quase uniformemente produz hipomania entre pacientes com transtorno bipolar. Anfetaminas também pode produzir hipomania entre os pacientes com doença bipolar, bem como aqueles sem ele (HILTY et al., 1999, p. 202).

Pesquisas nas áreas básicas sugeriam que os inibidores da monoaminas oxidases (MAO) aumentavam as concentrações cerebrais de noradrenalina e serotonina. Os antidepressivos tricíclicos, por sua vez, inibiam a recaptura sináptica das monoaminas, principalmente de noradrenalina, mas também de serotonina, aumentando agudamente os níveis sinápticos. Essas e outras observações culminaram em 1965 com a hipótese catecolaminérgica, que propunha a existência de uma depleção de norepinefrina no nível sináptico como fator patogênético nos transtornos depressivos (LAFER; FILHO, 1999, p.14).

Muitas outras teorias etiológicas envolvendo enzimas e neuropeptídeos estão sob investigação, assim como as teorias que envolvem os sistemas endócrino e imunológico (HILTY et al., 1999, p. 202).

2.3.1.3.1 Sistema serotoninérgico

A serotonina (5-HT) modula diferentes atividades neuronais e, desse modo, diversas funções fisiológicas e comportamentais, como controle de impulsos, agressividade e tendências suicidas (SHIAH, YATHAM, 2000, p. 78). Desta forma, a diminuição da liberação e da atividade da serotonina pode estar associada a algumas anormalidades como ideação suicida, tentativas de suicídio, agressividade e distúrbios do sono, achados freqüentes nos transtornos bipolares (ACKENHEIL, 2001, p. 102).

Além disso, foi demonstrada diminuição dos níveis de ácido 5 - hidroxindolacético (5-HIAA), principal metabólito da serotonina através do fator estimulante de colônias (CSF) de pacientes maníacos e deprimidos em comparação a controles normais, sugerindo que tanto a mania quanto a depressão estão associados a uma redução na função serotoninérgica central (KAPCZINSKI et al., 2004, p. 18).

Estudos de desafio neuroendócrino, quando analisados em conjunto, sugerem que a atividade pré-sináptica da serotonina no sistema nervoso central (SNC) está diminuída, ao passo que a sensibilidade dos receptores pós-sinápticos está aumentada na mania (SHIAH; YATHAM, 2000, p. 78).

Anormalidades em genes do sistema serotoninérgico, assim como elevação de cálcio intracelular induzido por serotonina (5-HT), são achados neurobiológicos descritos na mania bipolar (MACHADO-VIEIRA et al., 2005, p. 30).

2.3.1.3.2 Sistema dopaminérgico

Um dos achados mais consistentes em relação ao papel da dopamina na neurobiologia do THB é o fato de agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos simularem episódios de mania ou hipomania em pacientes com transtorno bipolar subjacente ou predisposição ao mesmo (BRUNELLO; TASCEDDA, 2003, p. 183).

Embora os resultados não tenham sido consistentes, uma maior atividade dopaminérgica induzida por aumento da liberação, diminuição da capacidade de tamponamento pelas vesículas sinápticas ou pela maior sensibilidade dos receptores dopaminérgicos pode estar associada ao desenvolvimento de sintomas maníacos, enquanto a diminuição da atividade dopaminérgica estaria associada à depressão (ACKENHEIL, 2001, p. 103).

Alguns achados de disfunções no metabolismo da dopamina no THB relacionam-se aos achados de indução de mania com o uso de estimulantes com propriedades dopaminérgicas e polimorfismos em genes como o da dopamina beta-hidroxilase, entre outros achados (MACHADO-VIEIRA et al., 2005, p. 30).

2.3.1.3.3 Sistema noradrenérgico

Estudos descrevem uma subfunção desse sistema nos estados depressivos. Nesses estados, um menor débito de noradrenalina e uma menor sensibilidade dos receptores α_2 são relatados, em contraste com uma tendência de maior atividade da noradrenalina em estados maníacos (ACKENHEIL, 2001, p. 104).

Além disso, estudos sugerem que uma função serotoninérgica central diminuída, associada a uma função noradrenérgica aumentada, pode estar envolvida na gênese da mania (KAPCZINSKI et al., 2004, p.18).

2.3.1.3.4 Sistema gabaérgico

O ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, também pode estar envolvido no THB. O GABA modula a atividade de vários neurotransmissores, incluindo serotonina, dopamina e noradrenalina. A síntese do GABA inicia-se pela descarboxilação de seu precursor, o glutamato. Diminuição nos níveis de GABA tem sido descrita no cérebro, líquido e plasma de pacientes bipolares. A maioria dos estabilizadores do humor apresenta efeitos terapêuticos mediados por modulação gabaérgica (MACHADO-VIEIRA et al., 2005, p. 30).

No sistema gabaérgico, a disfunção desse neurotransmissor pode levar a estados maníacos e depressivos, visto que, em pacientes bipolares, os níveis plasmáticos de GABA estão diminuídos (KAPCZINSKI et al., 2004, p. 18).

2.3.1.3.5 Sistema glutamatérgico

O sistema glutamatérgico apresenta-se associado com o transtorno bipolar, uma vez que estudos demonstram a ação de estabilizadores de humor na sua neurotransmissão (KAPCZINSKI et al., 2004, p. 18).

O ácido valpróico aumenta a concentração de glutamato em culturas de neurônios e cérebros de animais e também estimula a liberação de glutamato no córtex cerebral do rato. Consequentemente, o aumento do glutamato pode induzir cronicamente mecanismos que mantêm o balanço do glutamato na sinapse por meio de um feedback negativo. A carbamazepina, por outro lado, suprime a liberação de glutamato, reduz a despolarização produzida por N-metil-D-aspartato (NMDA) e bloqueia a elevação dos níveis de cálcio intracelular induzida por receptores NMDA e KA (Ácido Kaínico). O lítio agudamente aumenta as concentrações de glutamato na sinapse, cronicamente causando upregulation da atividade do transportador. Hipotetiza-se que, eventualmente, ocorra estabilização da neurotransmissão excitatória com o uso crônico de lítio (LI et al., 2002, p. 3).

2.3.2 Fatores ambientais

Em uma recente revisão sistemática sobre fatores de risco para manifestação de THB, demonstrou os seguintes achados: associação positiva para condição socioeconômica desfavorável, como desemprego ou baixa renda, e estado civil solteiro. Mulheres também apresentam risco aumentado nos três primeiros meses do pós-parto de modo consistente. O restante dos fatores avaliados não mostrou associações com ocorrência de THB, embora houvesse uma tendência maior para presença de história de complicações obstétricas, nascimentos no inverno e na primavera, presença de eventos estressores recentes, antecedente de trauma craniencefálico ou de esclerose múltipla (MICHELLON; VALLADA, 2005, p. 23).

Em relação ao estado conjugal, o ECA também constatou que indivíduos casados tem taxas significativamente mais baixas de THB que solteiros ou divorciados, o que possivelmente reflete as consequências da doença (LIMA et al., 2005, 19).

O fator mais significativamente associado ao desenvolvimento de THB, encontrado em vários estudos, é a história familiar positiva, o que remete aos fatores genéticos, sugerindo mais uma vez a interação gene–ambiente, necessária para a expressão de um fenótipo comportamental (MICHELLON; VALLADA, 2005, p. 23). O risco de THB é consistentemente aumentado em parentes de primeiro grau quando comparados com controles normais ou com depressão maior. Variações étnicas significativas não são encontradas nos grandes estudos populacionais (LIMA et al., 2005, p. 19).

2.3.3 Fatores psicossociais

Muitos fatos que interferem no estilo de vida também podem determinar o início da doença, bem como a falta de apoio interpessoal, habilidades sociais deficientes e a morte de pessoas próximas (YAGER; GITLIN, 1999, p. 692).

A predisposição familiar para desenvolver a doença, pois pais que apresentam transtorno bipolar acabam proporcionando aos filhos um ambiente cheio de conflito, que vai possibilitar o início precoce da doença, bem como a presença de episódios severos, levando a uma maior probabilidade de suicídio. Indivíduos que

crecem nesse ambiente também acabam desenvolvendo uma característica temperamental que leva ao surgimento de atritos interpessoais, estimulação emocional e perda de sono, originando, assim, os estressores responsáveis pela desordem bipolar (YAGER; GITLIN, 1999, p. 723).

Algumas pessoas produzem melancolia em vez de luto, sobre os mesmos fatores. Nesses casos, suspeita-se que possuem uma disposição patológica. Tanto no luto como na melancolia, diversos fenômenos são comuns as duas condições, tais como desânimo profundamente penoso, interrupção do interesse pelo mundo externo, perda da capacidade de amar, bem como inibição com relação as atividades em geral. No luto, o teste da realidade revela que o objeto amado não existe mais e passa a exigir que toda a libido se desligue dele. Na melancolia ocorre um trabalho semelhante, ao do luto podendo ser identificado em vários casos (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 298).

2.4 DADOS CLINICOS E DIAGNÓSTICO

O transtorno afetivo bipolar constitui episódios maníacos ou hipomaníacos que se alternam com os episódios depressivos. Para firmar o diagnóstico, basta que um episódio maníaco ou hipomaníaco tenha precedido ou sucedido um episódio depressivo com recuperação completa entre ambos. E mais, os pacientes que apresentam apenas episódios repetidos de mania também são classificados como bipolares (FONTANA; FONTANA, 2005, p.304).

O episódio depressivo leva o paciente a apresentar humor deprimido, com perda do interesse e do sentimento de prazer no desenvolvimento de atividades. Além disso, o paciente apresenta diminuição de energia, bem como alteração no apetite, peso, atividade psicomotora, sono, sentimento de culpa, dificuldade para pensar, concentrar-se ou tomar decisões, pensamento de morte ou ideação suicida, o que, muitas vezes, acaba em tentativas ou no próprio suicídio (YAGER; GITLIN, 1999, p. 713).

O transtorno bipolar é considerado um transtorno psiquiátrico grave e recorrente, tendo por vezes curso crônico e incapacitante. Além do mais, episódios hipomaníacos, mistos ou sintomas psicóticos podem ocorrer, assim como sintomas subliminares como, por exemplo, uma significativa instabilidade de humor entre os episódios. Todos esses aspectos fazem com que o transtorno bipolar seja

considerado um transtorno psiquiátrico grave e recorrente, tendo por vezes curso crônico e incapacitante (HIRSCHFELDT; VORNIK et. al, 2004, p.5).

A mania é o mais característico dos episódios e, apesar de freqüente e incapacitante (é o que mais resulta em internações agudas em virtude das graves mudanças de comportamento e conduta que provoca), é pouco estudada e diagnosticada. A hipomania, sua forma mais leve, praticamente desconhecida pela maioria dos clínicos, pode ser confundida com a normalidade ou transtornos de personalidade borderline, histriônico, narcisista ou anti-social (MORENO et al., 2004, p. 40).

2.4.1 Mania

O episódio maníaco do transtorno bipolar, em particular, está associado a um elevado potencial para o indivíduo se envolver com atividades de risco para si ou para terceiros (FELDMAN, 2001, p. 120).

Assim, indivíduos com sintomas do spectrum bipolar estão mais predispostos a problemas no ambiente de trabalho e nos relacionamentos interpessoais (HIRSCHFELDT; VORNIK et. al, 2004, p. 5).

A mania afeta o humor e as funções vegetativas, como sono, cognição, psicomotricidade e nível de energia. Em um episódio maníaco clássico, o humor é expansivo ou eufórico, ocorre aumento da energia, atividades dirigidas a objetivos, atividades prazerosas, da libido, além de inquietação e até mesmo agitação psicomotora (MORENO et al., 2005, p. 40). Também são características desse quadro impulsividade, agressividade e gastos excessivos estão entre os correlatos do comportamento maníaco associados com esse risco (HIRSCHFELDT; VORNIK, 2004, p.5).

Para que seja considerada característica de um episódio maníaco, essa perturbação do humor deve causar prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou, ainda, levar o indivíduo a hospitalização. No entanto, esse quadro precisa ser diagnosticado, pois episódios maníacos severos não tratados geram condições perigosas para o paciente e para as pessoas que o cercam (KAPCZINSKI et al., 2000, p. 252).

O paciente possui um comportamento desinibido, praticamente sem autocrítica. Nesta fase, idéias de grandeza, prolixidade, pressão para falar, mal de

crítica e impulsividade maior são comuns nesta fase. Assim, a conduta social torna-se inadequada, os pacientes podem tornar-se indiscreto, invasivo e pode aumentar o consumo de álcool e / ou outras drogas, aumentar as suas despesas financeiras e envolvimento em atividades potencialmente perigosas, tais como alta velocidade de condução, promiscuidade sexual e dívidas (MORENO; MORENO, 2009, p. 129).

De modo geral, o maníaco não se julga doente. Alega que nunca se sentiu tão bem em sua vida, como quando apresenta um desses episódios durante os quais, superestima delirantemente seus reais méritos (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 300).

Tabela 2 – Estágios da Mania

	Estágio I	Estágio II	Estágio III
Humor	Lábil, eufórico, irritável se contrariado	Disforia e depressão, hostil e irado	Claramente disfórico, em pânico, desesperado
Pensamento e cognição	Expansivo, grandioso; hiperconfiante, Pensamento acelerado, coerente ou tangencial; preocupações religiosas e sexuais	Fuga de ideias, desorganização, idéias deliróides	Incoerente, associações frouxas, bizarro, idiossincrático, alucinações, desorientação, idéias de referência, idéias deliróides
Comportamento	Aceleração psicomotora, maior iniciativa de discurso, tabagismo, gastos e telefonemas excessivos	Hiperatividade, maior pressão do discurso, agressões físicas	Atividade frenética e bizarra
Sinonímia	Hipomania	Mania franca	Mania delirante (Psicose indiferenciada)

Fonte: Carlson e Goodwin, 1973 apud Moreno et al., 2005.

2.4.1.1 Critérios diagnósticos do DSM-IV para episódio maníaco

- A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente animado, expansivo ou irritável que perdura por, pelo menos, uma semana (ou qualquer duração se a hospitalização for necessária) (SELLS, LOOSEN, 2002, p. 309).
- B. Durante o período de transtorno do humor, três ou mais dos seguintes sintomas persistiram (quatro, se o humor for somente irritável) e estiveram presentes em um grau significativo:
 - (1) Auto-estima inflada ou sentimentos de grandeza;

- (2) Diminuição da necessidade de sono (ex: sente-se descansado após apenas três horas de sono);
 - (3) Mais falante do que o usual ou taquilalia;
 - (4) Fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo;
 - (5) Distratibilidade (isto é, a atenção é desviada com demasiada facilidade para estímulos externos irrelevantes ou sem importância);
 - (6) Aumento na atividade dirigida a objetivos (ou sociais, no trabalho ou na escola, ou sexualmente) ou agitação psicomotora;
 - (7) Envolvimento excessivo em atividades prazerosas que tem um alto potencial para consequências dolorosas (ex: envolvimento em compras desenfreadas, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos) (SELLS, LOOSEN, 2002, p. 309).
- C. Os sintomas não preenchem os critérios para um episódio misto (SELLS, LOOSEN, 2002, p. 309).
- D. O transtorno do humor é suficientemente grave para causar uma deterioração pronunciada no funcionamento ocupacional ou nas atividades sociais usuais ou relações com os outros ou para exigir a hospitalização para evitar o dano para si ou para os outros ou existem características psicóticas (SELLS, LOOSEN, 2002, p. 309).
- E. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (ex: uma droga de abuso, uma medicação ou um outro tratamento) ou a um problema médico de ordem geral (ex: hipertireoidismo) (SELLS, LOOSEN, 2002, p. 309).

A CID-10 reconhece três graus de gravidade em relação ao episódio de mania: hipomania, mania sem sintomas psicóticos e mania com sintomas psicóticos. A ocorrência pelo menos de um episódio afetivo prévio ou subsequente depressivo, maníaco ou hipomaníaco obriga que o transtorno seja codificado em transtorno afetivo bipolar (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 300).

2.4.1.2 Hipomania

A hipomania é um estado semelhante à mania, porém mais leve. Em geral, é breve, durando menos de uma semana (MORENO et. al, 2005, p. 41).

O quadro clínico caracteriza-se por elevação leve e persistente do humor, aumento de energia e atividade e, geralmente, sentimentos marcantes de bem-estar e de eficiência física e mental. Sociabilidade aumentada, loquacidade, excessiva familiaridade, aumento de energia sexual e redução da necessidade de sono, geralmente estão presentes (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 300).

O prejuízo ao paciente não é tão intenso quanto o da mania. A hipomania não apresenta sintomas psicóticos, não tem interferência significativa no funcionamento social, nem requer hospitalização (FERREIRA, 2011, p. 20).

No DSM-IV a duração mínima de quatro dias é necessária para a confirmação do diagnóstico. Os sintomas são os mesmos da mania e também exclui como hipomania aquela induzida por antidepressivos. A CID-10 cita apenas “vários dias” como necessários para preencher o critério de hipomania (MORENO et. al, 2005, p. 41).

Podemos descrever duas fases na Hipomania:

- Sunny: manifesta-se pelo fato de a pessoa dormir menos, estar mais vígil e enérgica, ter maior auto-confiança, ter maior motivação para o trabalho, aumentar a sua atividade social e física, ter mais planos e ideias, estar menos triste e inibida, mais faladora do que o habitual, estar com um extremo bom humor e até mesmo eufórica, assim como ter um pensamento mais acelerado (FERREIRA, 2011, p. 20).
- Dark: maior tendência para viajar e ter uma condução imprudente, para fazer negócios ou investimentos disparatados, estar mais irritável e impaciente, ter menos capacidade de manter a atenção, ter maior interesse sexual e ter mais comportamentos sexuais de risco, aumentar o consumo de café, tabaco e bebidas alcoólicas (FERREIRA, 2011, p. 20).

Segundo a CID-10 as diretrizes diagnósticas para hipomania são: quadro clínico caracterizado por um grau mais leve de mania que dura pelo menos quatro dias consecutivos; anormalidades persistentes e marcantes do humor não acompanhadas por alucinações e/ou delírios ou por perturbações graves no trabalho ou no convívio social (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 300).

2.4.1.3 Mania sem sintomas psicóticos

Corresponde ao quadro típico de mania com o humor desproporcionalmente elevado, desde uma jovialidade despreocupada a uma excitação quase incontrolável (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 300).

As diretrizes diagnósticas para esse quadro, segundo a CID-10 são: elevação do humor que se faz acompanhar por aumento de energia e diversos sintomas, tais como pressão para falar, redução da necessidade de sono, ideias de grandeza, otimismo exagerado; o episódio deve durar no mínimo uma semana e ser suficientemente grave para comprometer o ritmo normal de trabalho e atividades sociais de modo mais ou menos completo (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 300).

2.4.1.4 Mania com sintomas psicóticos

Segundo a CID-10 as diretrizes diagnósticas para esse quadro são: quadro clínico de mania típica; sintomas psicóticos adicionados – delírios de grandeza, delírios de perseguição; fuga de ideias e pressão para falar, tornando incompreensível a expressão do paciente; furor maníaco em alguns casos; delírios e/ou alucinações congruentes ou incongruentes com o humor (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 301).

2.4.1.5 Apresentação clínica do transtorno afetivo bipolar

Segundo a CID-10, são várias as formas de apresentação do transtorno afetivo bipolar:

- transtorno afetivo bipolar, episódio hipomaníaco: para um diagnóstico definitivo é necessário um episódio atual de hipomania e ocorrer pelo menos um outro episódio afetivo (hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto) no passado;
- transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco sem sintomas psicóticos: engloba episódio atual de mania sem sintomas psicóticos e haver pelo menos um outro episódio afetivo (hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto) no passado;
- transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos: para um diagnóstico definitivo precisa ter um episódio atual de mania com sintomas

psicóticos e haver pelo menos um outro episódio afetivo (hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto) no passado;

- transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado: para conclusão do diagnóstico tem que ocorrer um episódio depressivo atual de gravidade leve ou moderada e acontecer pelo menos um outro episódio afetivo hipomaníaco, maníaco ou misto no passado;

- transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos: para um diagnóstico definitivo necessita apresentar um episódio depressivo atual grave sem sintomas psicóticos e ocorrer pelo menos um outro episódio afetivo hipomaníaco, maníaco ou misto no passado;

- transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos: tem que ocorrer um episódio atual grave com sintomas psicóticos e pelo menos um outro episódio afetivo hipomaníaco, maníaco ou misto no passado;

- transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto: o episódio atual exige uma mistura ou alternância rápida de sintomas maníacos, hipomaníacos e depressivos (humor depressivo acompanhado durante dias ou semanas, de forma contínua, por hiperatividade e pressão para falar ou humor maníaco e grandiosidade acompanhados por agitação, perda de energia e de libido; e os dois conjuntos de sintomas são ambos proeminentes pela maior parte do tempo no episódio atual da doença, que tem uma duração de pelo menos duas semanas; e acontecer pelo menos um outro episódio afetivo maníaco, hipomaníaco ou misto no passado;

- transtorno afetivo bipolar atualmente em remissão: quando os critérios para o transtorno afetivo bipolar mostram-se plenamente preenchidos no passado; e atualmente, o estado do paciente não preenche os critérios de qualquer transtorno há vários meses, podendo ser usada mesmo que o paciente esteja recebendo tratamento preventivo, em relação a episódios futuros (FONTANA; FONTANA, 2005, p. 305).

2.4.2 Classificação do transtorno bipolar

2.4.2.1 Transtorno bipolar I

O THB, em sua expressão plena, é definido como transtorno bipolar do tipo I (KAPCZINSKI et al., 2005, p. 35).

Esse subtipo engloba episódios de mania que ciclam com os episódios depressivos (SELLS; LOOSEN, 2002, p. 311). O paciente bipolar tipo I comumente exibe um curso que flutua entre os estados patológicos de elevação do humor, acompanhados de vários graus de sintomas depressivos e prejuízos funcionais. Embora os instrumentos diagnósticos separem hipomania, mania e estados mistos, muitas vezes é difícil discriminá-los de forma confiável (MORENO et. al, 2005, p. 41).

2.4.2.2 Transtorno bipolar II

O transtorno bipolar tipo II, caracteriza-se por episódios recorrentes de depressão maior e hipomania, ele só foi identificado como um transtorno distinto no DSM-IV (SELLS; LOOSE, 2002, p. 312).

Estudos longitudinais indicam que pacientes que apresentam o transtorno bipolar do tipo I não tendem a transformar-se em bipolares do tipo II e vice-versa (KAPCZINSKI et. al, 2005, p. 35).

2.4.2.3 Transtorno ciclotímico

O transtorno ciclotímico consiste de hipomania e de episódios de depressão menos grave (SELLS; LOOSE, 2002, p. 312).

A ciclagem rápida é um tipo de curso do transtorno bipolar, definida pela presença de pelo menos quatro episódios distintos de mania, hipomania, depressão ou misto durante um ano. O tratamento é difícil e inclui a identificação de fatores de risco, como hipotireoidismo e transtornos relacionados ao uso de substância (MORENO; MORENO, 2005, p. 56).

O THB com ciclagem rápida pode ser definido de acordo com a duração dos sintomas maníacos e depressivos: ciclagem rápida: ≥ 4 episódios ao ano; ciclagem ultra-rápida: ≥ 4 por mês; ciclagem ultradiana ≥ 4 durante o dia. A ciclagem rápida ocorre em torno de 20% dos bipolares, principalmente nos de tipo II, mas as maiores prevalências foram encontradas em pacientes com formas resistentes ou provenientes de serviços especializados. Entre os fatores de risco estão sexo feminino, temperamento ciclotímico, abuso/dependência de substâncias, hipotireoidismo subclínico e uso excessivo de antidepressivos (AKISKAL et al., 2000, p. 7).

2.5 TRATAMENTO

O transtorno bipolar é uma manifestação clínica complexa. Dessa forma, implica em um tratamento multifatorial, que envolve tanto aspectos biológicos como psicossociais. As formas de tratamento disponíveis para o transtorno bipolar englobam a Farmacoterapia e a Psicoterapia (SANTIN et al., 2005, p. 106).

2.5.1 Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico no transtorno bipolar tem a finalidade de restaurar o comportamento, controlar os sintomas agudos e prevenir a recorrência. Em relação ao medicamento a ser utilizado, dá-se preferência àqueles que apresentam maiores evidências de ação e menores riscos de efeitos desfavoráveis à saúde geral do paciente (PEREIRA et al., 2010, 157).

Assim, o uso de diferentes fármacos associados tem sido uma prática cada vez mais frequente. O ácido valproico e a carbamazepina são medicamentos comumente indicados, assim como outros anticonvulsivantes (lamotrigina, topiramato, gabapentina, oxycarbazepina), antipsicóticos atípicos (aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprazidona) e antidepressivos (inibidores da monoaminooxidase – IMAO; tricíclicos; inibidores seletivos da recaptação da serotonina – ISRS) (MORENO et al., 2005, p. 44).

2.5.1.1 Tratamento farmacológico de episódio maníaco

2.5.1.1.1 *Mania aguda*

O objetivo do tratamento da mania aguda é controlar sinais e sintomas de forma rápida e segura, e restabelecer o funcionamento psicossocial a níveis normais (MORENO et al., 2005, p. 44).

Inicia-se o tratamento com monoterapia de estabilizadores de humor (lítio, valproato e carbamazepina), podendo estar associado a benzodiazepínicos, em casos de ansiedade intensa ou agitação. Os estabilizadores de humor também podem ser associados a uso de antipsicóticos (típicos ou atípicos), em casos de mania aguda com sintomas psicóticos (GOODWIN, 2009, p. 351).

O lítio continua sendo o medicamento de primeira escolha, pois apresenta maior número de estudos controlados demonstrando sua eficácia na mania/hipomania e na prevenção de recorrências. Além disso, é o único com efeito na prevenção do suicídio em bipolares; o risco de morte por suicídio foi 2,7 vezes maior durante o tratamento com divalproato que com o lítio (GOODWIN, 2009, p. 352).

O ácido valproico tem sido já há bastante tempo utilizado na mania aguda. Após uma série de pequenos estudos tanto abertos, quanto placebo-controlados cruzados apareceram resultados positivos, a maioria indicando altas taxas de resposta na mania aguda, e baixas no episódio depressivo, assim como também foram sendo relatados benefícios profiláticos com o uso do valproato no THB (SHANSIS; CORDIOLLI, 2005, p. 340).

O uso terapêutico da carbamazepina na mania aguda foi objeto de 15 estudos controlados com placebo, antipsicóticos e lítio mostrando uma eficácia em 50% a 60% dos casos. Contudo, a interpretação dos resultados foi dificultada pela associação com outros medicamentos na maioria deles, e sua ação antimaníaca é menos convincente do que a do lítio ou do valproato (MORENO et al., 2004, p. 39). Outros anticonvulsivantes, como oxcarbazepina, gabapentina e topiramato, apresentam evidências menos consistentes de eficácia na mania aguda (YATHAM, 2004, p. 33).

Em quadros de mania que não apresentam sintomas psicóticos, mas com inquietude ou insônia intensas, pode-se associar, já de início, benzodiazepínicos potentes. O clonazepam tem-se mostrado eficaz nestes casos. O tempo de manutenção será sempre o menor possível e a retirada deve ser lenta e gradual para que se evitem quadros de abstinência (SHANSIS; CORDIOLLI, 2005, p. 343).

Os antipsicóticos são úteis quando associados aos estabilizadores do humor, no manejo de um quadro de mania aguda com ou sem sintomas psicóticos, especialmente naqueles pacientes com agitação psicomotora ou agressividade intensas (SHANSIS; CORDIOLLI, 2005, p. 343).

A ação do haloperidol foi investigada em ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, com a risperidona e a olanzapina, mostrandose superior ao placebo e semelhante às drogas ativas (MORENO et al., 2004, p. 40). Porém, seu uso tem diminuído com o advento dos antipsicóticos atípicos, em virtude dos efeitos adversos extrapiramidais e do risco de causar sintomas depressivos.

Atualmente o uso de antipsicóticos típicos está justificado apenas em casos de difícil controle e pelo custo do tratamento (MORENO et al., 2005, p. 46).

A olanzapina é o antipsicótico atípico mais estudado na mania aguda como terapia isolada ou adjuvante e, assim como a maioria destes medicamentos, apresenta menos efeitos extrapiramidais e maiores riscos de ganho de peso, hipercolesterolemia e hiperglicemia. Outros atípicos como a risperidona, ziprasidona e aripiprazol também são eficazes na mania aguda. Há sólida evidência que a ziprasidona seja também eficaz no tratamento de manutenção (GOODWIN, 2003, p. 363).

Segundo Hirschfeld (2002, p. 9), em casos de o paciente fazer uso de antidepressivos, este deve ser afilado e interrompido se possível.

Em caso de comorbidades psiquiátricas a experiência clínica tem sugerido as seguintes condutas: comorbidade com transtornos alimentares associar topiramato; com transtornos de ansiedade preferir ácido valpróico e, se necessário, associar gabapentina; quadros com enxaqueca (que parecem ser mais comuns no THB tipo II) associar topiramato; com abuso de substâncias, preferir uso de anticonvulsivantes como EH; com estresse pós-traumático, associar topiramato (SHANSIS; CORDIOLLI, 2005, p. 345).

A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada para pacientes graves ou resistentes a tratamento ou quando preferida pelo paciente (LAFER; SOARES et al., 2004, p. 53).

2.5.1.1.2 Episódio depressivo bipolar

A depressão bipolar é definida como episódio depressivo em paciente portador de transtorno bipolar (LAFER; SOARES, 2005, p. 50).

O tratamento farmacológico de primeira escolha para a depressão bipolar é o lítio, pois, apresenta maior eficácia antidepressiva, não induz virada maníaca e possui ação profilática. A carbamazepina e o valproato não apresentam efeitos antidepressivos robustos, de acordo com os resultados até agora relatados (GOODWIN, 2009, p. 352).

A depressão bipolar tende a apresentar resposta ao tratamento com antidepressivos convencionais, porém apresenta o risco adicional de virada para mania. Uma revisão recente recomenda, caso se decida pelo uso de

antidepressivos, preferir por inibidores específicos da recaptação da serotonina ou inibidores da monoamina-oxidase (GIJSMAN et al., 2004, p. 1538). A bupropiona também é considerada um antidepressivo de “primeira opção” para o tratamento da depressão bipolar (YATHAM, 2004, p. 29).

Caso a monoterapia com o lítio não esteja dando resultado à conduta inicial mais adequada é aumentar a dose. Após isso, se o tratamento anterior não apresentar sucesso, o próximo passo é a associação de um estabilizador do humor com um antidepressivo ou com lamotrigina ou olanzapina (SHANSIS; CORDIOLLI, 2005, p. 338).

Os inibidores da monoamina-oxidase (IMAOs) e a venlafaxina figuram como alternativas, principalmente nos casos em que não se observa resposta satisfatória aos inibidores seletivos da receptação da serotonina ou à bupropiona. Os antidepressivos triciclos apresentam elevado risco de ciclagem, e seu uso deve ser evitado nestes casos (SACHS et al., 2000, p. 10).

Recentemente, o Food and Drug Administration (FDA), órgão norte americano responsável pela regulamentação de medicações, aprovou como tratamento para a depressão bipolar (além da aprovação já existente para o lítio) a lamotrigina e a associação fixa de olanzapina e fluoxetina (TOHEN et al., 2003, p. 1080).

Num mesmo estudo, a combinação dos antidepressivos olanzapina fluoxetina e a olanzapina distinguiram-se do placebo, sendo que a combinação olanzapina-fluoxetina foi também superior à olanzapina (TOHEN et al., 2003, p. 1079).

Alguns autores sugerem que a manutenção dos antidepressivos deve ser feita por um período de dois a seis meses ressaltando-se que episódios mais graves podem necessitar de uma fase de continuação mais longa (SACHS et al., 2000, p. 11).

Segundo Hirschfeld (2002, p. 10) se um quadro depressivo emergir, as seguintes condutas poderão ser tomadas:

- depressão leve ou moderada – otimizar o tratamento com estabilizador de humor ou adicionar um segundo estabilizador/ antidepressivo;
- depressão com ciclagem rápida – evitar antidepressivos, estabilizador em uso mais segundo (preferencialmente lítio ou valproato) ou ainda lamotrigina;
- depressão refratária – ECT.

Se todas as alternativas anteriores falharem, pode-se ainda utilizar a eletroconvulsoterapia (ECT). A ECT deve, ainda, ser utilizada como primeira opção se houver risco de vida ou alguma contra-indicação formal para uso de medicações (SHANSIS; CORDIOLLI, 2005, p. 356).

Tabela 3 - Tratamento de monoterapia no transtorno bipolar: intervenções baseadas em ensaios clínicos randomizados

Intervenção	Mania aguda	Depressão aguda	Manutenção	Estudos
Lítio	+	-	+	Geddes et al., 2004
Valproato	+	-	+	Bowden et al., 1994, 2000
Carbamazepina	+	-	+	Weisler et al., 2004; Greil et al., 1997; Hartong et al., 2003
Antidepressivos	-	+	-	Gijssman et al., 2004
Lamotrigina	-	+	+/-	Calabrese et al., 1999; 2003
Olanzapina	+	-	+	Tohen et al., 2003
Risperidona	+	-	-	Hirschfeld et al., 2004
Ziprasidona	+	-	-	Keck et al., 2003
Aripiprazol	+	-	-	Keck et al., 2003

Fonte: Kapczinski et al., 2005.

Notas: +: evidência de eficácia; - : sem evidência de eficácia; +/-: sem eficácia na profilaxia da mania, mas com eficácia na profilaxia da depressão; +*: embora o valproato seja eficaz, há evidências da superioridade do lítio; +**: embora a carbamazepina seja eficaz, há evidências da superioridade do lítio; +***: embora antidepressivos sejam eficazes no tratamento agudo da depressão bipolar, podem precipitar a virada para mania ou agravamento de certos quadros.

2.5.1.1.3 Episódio misto

Estados mistos são preditores de resposta pobre ao lítio e, em geral, requerem mais tratamentos combinados que outros tipos de episódios. Os medicamentos de primeira escolha para estados mistos graves é uma combinação de lítio e antipsicótico ou valproato. Em pacientes com estados mistos menos graves, pode ser suficiente a monoterapia com o lítio, o valproato ou algum antipsicótico atípico, como a olanzapina, podendo-se dar preferência ao valproato

em relação ao lítio. Alternativas incluem a carbamazepina (CBZ) ou a oxcarbazepina (OXC) em substituição a lítio ou valproato (HIRSCHFELD et al., 2002, p.16).

Análises secundárias de um estudo controlado duplocego, que comparou ácido valpróico, lítio e placebo, sugeriram que pacientes com sintomas depressivos acentuados durante a mania e múltiplos episódios anteriores respondiam melhor ao valproato que ao lítio. Dois outros estudos controlados em estados mistos, um deles randomizado, apontaram para a superioridade do valproato em relação ao lítio, tanto na melhora dos sintomas maníacos, como dos depressivos (MONTGOMERY et al. , 2000; HIRSCHFELD et al., 2002, p. 45).

2.5.1.1.4 Ciclagem rápida

O tratamento, em princípio, é o mesmo da mania, mas podem necessitar mais de tratamentos combinados de lítio ou anticonvulsivantes (valproato) com antipsicóticos ou entre si, sendo reservado ECT para casos resistentes. Na ciclagem rápida, antes de mais nada, deve-se afastar possíveis fatores associados, como hipotireoidismo ou abuso de substâncias, e por caracterizarem quadros de mais difícil controle, via de regra, respondem melhor a tratamentos combinados e são menos responsivos ao lítio (MORENO; MORENO, 2005, p. 62).

O tratamento inicial da ciclagem rápida deve incluir lítio ou valproato e a lamotrigina serve de alternativa. Muitos pacientes necessitam de combinação de medicamentos (HIRSCHFELD et al., 2002, p. 11).

Em relatos de casos e estudos abertos com cicladores rápidos, valproato demonstrou ser eficaz, assim como a carbamazepina. Estudos abertos com pequenas amostras apontam para a utilidade do uso coadjuvante da olanzapina e da quetiapina em cicladores rápidos, mas não há estudos clínicos controlados ou randomizados. A clozapina também se mostrou eficaz em bipolares resistentes a partir de relatos de casos e estudos retrospectivos (MORENO; MORENO, 2005, p. 61).

2.5.2 Psicoterapia

A psicoterapia tem como objetivo reduzir os fatores de risco de recorrência (paciente permanecendo eutímico), melhor a adesão, propiciando as

mudanças no estilo de vida, permitindo a detecção precoce de sintomas prodrômicos e melhor gerenciamento de dificuldades interpessoais. O tratamento psicoterapêutico é essencial durante a fase de tratamento prolongado e profilaxia ambulatorial (MIKLOWITZ et al., 2000, p. 590).

Os principais objetivos do tratamento psicoterápico no transtorno bipolar são: adesão do paciente ao tratamento; funcionamento social e ocupacional; melhorar o desempenho dos pacientes em atividades sociais e laborativas; melhorar a detecção de sinais precoces de recorrências; educar o paciente acerca de sua doença e suas medicações; promover um estilo de vida saudável, por exemplo, regularizar o ciclo sono-vigília; criar de forma colaborativa estratégias de lidar com estresses, que, se não administrados apropriadamente, podem provocar um episódio depressivo (SOUZA, 2005, p. 65).

A psicoterapia engloba terapia interpessoal e de ritmo social, terapia focada na família, terapia cognitivo-comportamental, psicoeducação (SANTIN et al., 2005, p. 108).

Um dos principais objetivos da psicoeducação é a adesão à medicação. Embasada no modelo médico biopsicossocial, a psicoeducação objetiva dar aos pacientes informações sobre a natureza e o tratamento do transtorno bipolar, provendo ensinamentos teóricos e práticos para que o paciente possa compreender e lidar melhor com a sua doença. Outros tópicos abordados em intervenções psicoeducacionais incluem a identificação precoce de sintomas prodrômicos, a coibição de drogas de abuso e o manejo de situações provocadoras do estresse e da ansiedade, entre outros (KNAPP; ISOLAN, 2005, p. 100).

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) melhora o curso da doença bipolar, conforme estudos clínicos randomizados, e a adesão ao medicamento, com conseqüente diminuição de hospitalizações no período de seis meses quando comparados com o habitual. A TCC com ênfase na educação sobre a doença e o tratamento, com reestruturação cognitiva e intervenções para solucionar os problemas, a rotina e melhorar distúrbios do sono, diminuiu os episódios depressivos, de mania e hipomania, mantendo o paciente eutímico por mais tempo (OTTO et al., 2003, p. 173).

As intervenções com familiares de pacientes com transtorno bipolar têm como principais objetivos: modificar as interações familiares que interferem no tratamento; psicoeducação para os pacientes e para os seus familiares sobre o

transtorno bipolar; desenvolvimento de habilidades de comunicação e desenvolvimento de habilidades de resolução de problemas (KNAPP; ISOLAN, 2005, p. 102).

A terapia interpessoal e de ritmo social, objetiva regularizar e padronizar os ritmos diários do paciente e, ao mesmo tempo, resolver áreas-chave de problemas interpessoais-chave que afetam os seus estados de humor e a sua estabilidade de ritmos diários. A hipótese de estabilidade de ritmo social postula que a estabilidade do humor seja, em parte, uma função da regularidade de ritmos sociais e os efeitos desta estabilidade sobre os ritmos circadianos (KNAPP; ISOLAN, 2005, p. 101).

3 CONCLUSÃO

Devido à complexidade da doença bipolar e à variabilidade de características clínicas e de curso, não há um tratamento único ou uma combinação de tratamentos que funcione em todos os pacientes. A mania é o mais característico dos episódios e, apesar de freqüente e incapacitante é pouco estudada, dificultando assim seu diagnóstico.

A falta de estudos que comprovem sua etiopatogenia e as falhas diagnósticas dificulta a precisão do tratamento. Muito dos pacientes por falta de conhecimento sobre o transtorno abandona o tratamento. Diante disso, faz-se importante a combinação da psicoterapia com a farmacoterapia, pois a psicoterapia é de extrema importância para adesão da farmacoterapia e melhora do comportamento social e familiar.

O uso continuado dos estabilizadores do humor parece ser fundamental não somente para manter o quadro de humor estável, mas também para evitar o surgimento de modificações bioquímicas relacionadas a certo grau de dano neural. Por outro lado, a não aderência ao tratamento farmacológico e a consequente agudização do THB pode determinar danos celulares secundários e alterar de forma consistente, e por vezes irreversível, o processo cognitivo e o curso e prognóstico da doença.

Assim, o presente trabalho busca incentivar novas pesquisas, tanto no âmbito da sua etiopatogenia, como também no desenvolvimento de novos entendimentos e procedimentos terapêuticos para o conhecimento do transtorno de humor bipolar.

REFERÊNCIAS

ACKENHEIL, M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. **Journal of affective disorders**, volume 62, jan. 2001. p. 101 – 111. Disponível em: <[http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(00\)00354-2/abstract](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(00)00354-2/abstract)>. Acesso em: 17 mai. 2012

AKISKAL, Hagop S. et al. Re-evaluating the Prevalence of and Diagnostic Composition within the Broad Clinical Spectrum of Bipolar Disorders. **Journal of Affective Disorders**, set. 2000, v. 59. p. 5-30. Disponível em: < [http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(00\)00203-2](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(00)00203-2)>. Acesso em: 12 mai. 2012.

AZIZ Rehan; LORBERG Boris; TAMPI R. Rajesh. Treatments 1. for late-life bipolar disorder. **The american jornal of geriatric pharmacotherapy**, dez. 2006. v. 4. p.347-364. Disponível em: < [http://www.ajgeriparmacother.com/article/S1543-5946\(06\)00081-X/abstract](http://www.ajgeriparmacother.com/article/S1543-5946(06)00081-X/abstract)>. Acesso em: 03 jun.2012.

BRUNELLO, Nicoletta; TASCEDDA, Fabio. Cellular mechanisms and second messengers: relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 6. Jun. 2003. p. 181-189. Disponível em: <<http://journals.cambridge.org/action/pdf?fromPage=online&aid=152529>>. Acesso em: 04 jun. 2012.

DEL-PORTO, José Alberto; DEL-PORTO Kátia Oddone. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32. p. 7-14. Disponível em: http://www.4shared.com/office/gkp2jwDG/Revista_de_Psiquiatria_Clnica_.html>. Acesso em: 12 mai. 2012.

DIAS, Rodrigo da Silva et al. Transtorno bipolar do humor e gênero. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, mar. 2006. Seção 33. p. 80-91. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol33/n2/80.html>>. Acesso em: 12 mai. 2012.

EASTWOOD, S. L.; HARRISON, P. J. Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: a study of complexin mRNAs. **Molecular Psychiatry**. jan. 2000. Seção 5. p. 425-432. Disponível em: < <http://www.nature.com/mp/journal/v5/n4/full/4000741a.html>>. Acesso em: 16 mai. 2012.

ETAIN, Bruno et al. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. **Bipolar disorders**, dez. 2008, v. 10. p. 867 – 876. disponível em: <

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2008.00635.x/pdf>>. acesso: 05 jun. 2012.

FELDMANN, Theodore b. bipolar disorder and violence. **Psychiatric Quarterly**. v. 72. 2001. p. 119-129. disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/g32143010007n008/>>. acesso em: 03 jun. 2012.

FERREIRA, Sebenta João. **Módulo VIII.I**. 2011. 107 f. Tese (Mestrado em Medicina). Área de concentração: Psiquiatria – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/58005413/Sebenta-Joao-Ferreira>>. Acesso em: 03 jun. 2012.

FONTANA, Antonio Matos; FONTANA, M. Cristina P.S. Transtornos do Humor. In: _____. **Manual de Clínica em Psiquiatria**. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 295 - 306.

FREY, Benício Noronha et al. Anormalidades neuropatológicas e neuroquímicas no transtorno afetivo bipolar. **Revista Brasileira Psiquiatria**, São Paulo, 2004. Seção 26. p. 180-188. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/19831/000433864.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 16 mai. 2012.

GIJSMAN, Harm J. et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. **The American Journal of Psychiatry**, set. 2004. seção 161. p. 1537–1547. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=177021>>. Acesso em: 03 jun. 2012.

HILTY, Donald M. et al. A Review of Bipolar Disorder Among Adults. **Psychiatric Services**, 1999. Seção 50. p. 201–213. Disponível em: <<http://ps.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=82448>>. Acesso em: 17 mai. 2012.

HIRSCHFELD, Robert M.A. et al. Treatment recommendations for patients with bipolar disorder. In: _____. **Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder**. abr. 2002. 2ª edição. p. 1-82. Disponível em: <http://dbsanca.org/docs/APA_Bipolar_Guidelines.1783155.pdf>. Acesso em: 11 mai. 2012.

HIRSCHFELD, Robert M. A.; VORNIK, Lana A. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. **Journal Clinical Psychiatry**. 2004, v.65, p. 5 - 9. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15554789>>. Acesso em: 10 mai. 2012.

KNAPP, Paulo; ISOLAN, Luciano. Abordagens psicoterápicas no transtorno bipolar. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32. p. 98-104. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32s1/24418.pdf>>. Acesso em: 04 jun. 2012.

KAPCZINSKI, Flávio et al. Fisiopatologia do transtorno afetivo bipolar: o que mudou nos últimos 10 anos? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, 2004. Seção 26. p. 17-21. Disponível em: < <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/20098/000506699.pdf?sequence=1> >. Acesso em: 17 mai. 2012.

_____. Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: as evidências de ensaios clínicos randomizados. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32, p. 34-38. Disponível em: < <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol32/s1/pdf/34.pdf>>. Acesso em: 30 mai. 2012.

KAPCZINSKI, Flavio; ANDREAZZA, Ana Cristina; SALVADOR, Mirian. **Mediadores do déficit cognitivo e comorbidades clínicas no transtorno bipolar: análise de marcadores periféricos de estresse oxidativo, dano ao DNA e apoptose**. 2008. 22 f. Monografia (Pós graduação em Ciências Médicas). Área de concentração: Psiquiatria - Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre. Disponível em: < <http://www.pesquisabipolar.com.br/Universal%20FK2008.pdf>>. Acesso em: 30 mai. 2012.

KAPCZINSKI, Flávio; KUNZ, Maurício; FRIES, Gabriel R. Transtornos do humor. In: KAPCZINSKI, Flávio; QUEVEDO, João; IZQUIERDO, Iván Antonio. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. 2. ed Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 503.

LAFER, Beny; SOARES, Marcia Britto de Macedo. Tratamento da depressão bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32. p. 49-55. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-60832005000700008&script=sci_arttext>. Acesso em: 16 mai. 2012.

LAFER, Beny; FILHO, Homero Pinto Vallada. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, mai. 1999. Seção 21. p. 12-17. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151644461999000500004&script=sci_arttext>. Acesso em: 17 mai. 2012.

LI, Xiaohua; KETTER Terence A.; FRYE, Mark A. Synaptic, intracellular and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? **Journal of Affective Disorders**, v. 69, mai. 2002. p. 1-14. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016503270000361X>>. Acesso em: 17 mai. 2012.

LIMA, Maurício Silva et al. Epidemiologia do Transtorno bipolar. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32. p. 15-20. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol32/s1/pdf/15.pdf>>. Acesso em: 9 mai. 2012.

MACHADO-VIEIRA, RODRIGO et al. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, fev. 2005. Seção 32, p. 28-33. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32s1/24409.pdf>>. Acesso em: 11 mai. 2012.

MARNEROS, Andreas. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. **Journal of Affective Disorders**, v. 67. dez. 2001. p. 229-240. Disponível em: <[http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(01\)00437-2/pdf](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(01)00437-2/pdf)>. Acesso em: 10 mai. 2012.

MENEZES, Sarita Lopes; SOUZA, Maria Conceição Bernardo de Mello. Implicações de um grupo de Psicoeducação no cotidiano de portadores de Transtorno Afetivo Bipolar. **Rev Esc Enferm**. São Paulo, ago. 2011.v. 46, p. 124-131. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v46n1/v46n1a17.pdf>>. Acesso em: 16 mai. 2012.

MICHELON, Leandro; VALLADA, Homero Vallada. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32. p. 21-27. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32s1/24408.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2012.

_____. Genética do transtorno bipolar. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, 2004. Seção 26. p.12-16. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26s3/22333.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2012.

MIKLOWITZ, David J. et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. **Biological Psychiatry**, set. 2000. v. 48. p. 582-592. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322300009318>>. Acesso: 05 jun. 2012.

MORENO, Ricardo Alberto et al., Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, out. 2004, v. 26, p. 37-43. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462004000700009&script=sci_arttext&tlng=p>. Acesso em: 05 jun. 2012.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld. Estados mistos e quadros de ciclagem rápida no transtorno bipolar. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32. p. 56-62. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32s1/24413.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2012.

_____. Mania. In: KAPCZINSKI, Flávio; QUEVEDO, João. **Transtorno bipolar: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 392.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; RATZKE, Roberto. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32. p. 39 – 48. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32s1/24411.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2012.

OTTO, Michael W.; HARRINGTON, Noreen Reilly; SACHS, Gary S. Psychoeducational and Cognitive-Behavioral Strategies in the Management of Bipolar Disorder. **Journal of affective disorders**, jan. 2003. v. 73. p. 171-181. Disponível em: <<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0165-0327/PIIS0165032701004608.pdf>>. Acesso em: 03 jun. 2012.

PEREIRA, Lilian Lopes et al. Transtorno bipolar: reflexões sobre diagnóstico e tratamento. **Perspectiva**, Erechim, dez. 2010. Seção 34, n.128. p. 152-166. Disponível em: <http://www.uricer.edu.br/new/site/pdfs/perspectiva/128_144.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2012.

PERUGI, Giulio et al. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. **Journal of Affective Disorders**. 2001, v. 67, p. 105 – 114. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032701004438>>. Acesso em: 11 mai. 2012.

SACHS, Gary S. The Expert Consensus Guideline Series Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. **A Postgraduate Medicine Special Report**, abr. 2000. p. 1-104. Disponível em: < http://altcancerweb.com/bipolar/bipolar_maintenance/Bipolar_2000.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2012.

SANTIN, Aida; CERESÉR, Keila; ROSA, Adriane. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, fev. 2005. Seção 32. p.

105-109. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32s1/24419.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2012.

SELLS, Sam R.; LOOSEN, Peter T. Transtornos Bipolares. In: EBERT, Michael H.; LOOSEN, Peter T.; NURCOMBE, Barry. **Psiquiatria : diagnóstico e tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 309-320.

SHANSIS, Flávio Milman; CORDIOLI, Aristides Volpato. Farmacoterapia dos Transtornos do Espectro do Humor Bipolar: diretrizes e algoritmo. In: _____. **Psicofármacos: Consulta Rápida**. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.329-374. Disponível em: < <http://www.ufrgs.br/psiq/Algoritmo%20THB%20final.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2012.

SHIAH, I-Shin; YATHAM, Lakshmi N. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. **Bipolar Disord**, volume 2, jun. 2000. p. 77-92. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1399-5618.2000.020201.x/pdf>>. Acesso em: 17 mai. 2012.

SOUZA, F. G. M. Tratamento do transtorno bipolar – eutimia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, jan. 2005. Seção 32. p. 63 – 70. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000700010>. Acesso em: 10 mai. 2012.

TOHEN, Mauricio et al. Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine Combination in the Treatment of Bipolar I Depression. **Arch Gen Psychiatry**. nov. 2003. v. 60, p. 1079-1088. Disponível em: < <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=208020>>. Acesso em: 03 jun. 2012.

YAGER, Joel; GITLIN, Michael J. Manifestações clínicas de transtornos psiquiátricos. In: KAPLAN, Harold I.; SADOCK, Benjamin J. **Tratado de Psiquiatria**. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed, 1999. p.1141 p.

YATHAM, Lakshmi N. Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. **Journal Clinical Psychiatry**, 2004. seção 65. p. 28-35. Disponível em:< <http://altcancerweb.com/bipolar/anticonvulsants/newer-anticonvulsants-treatment-bipolar-2004.pdf>>. Acesso em: 03 jun. 2012.

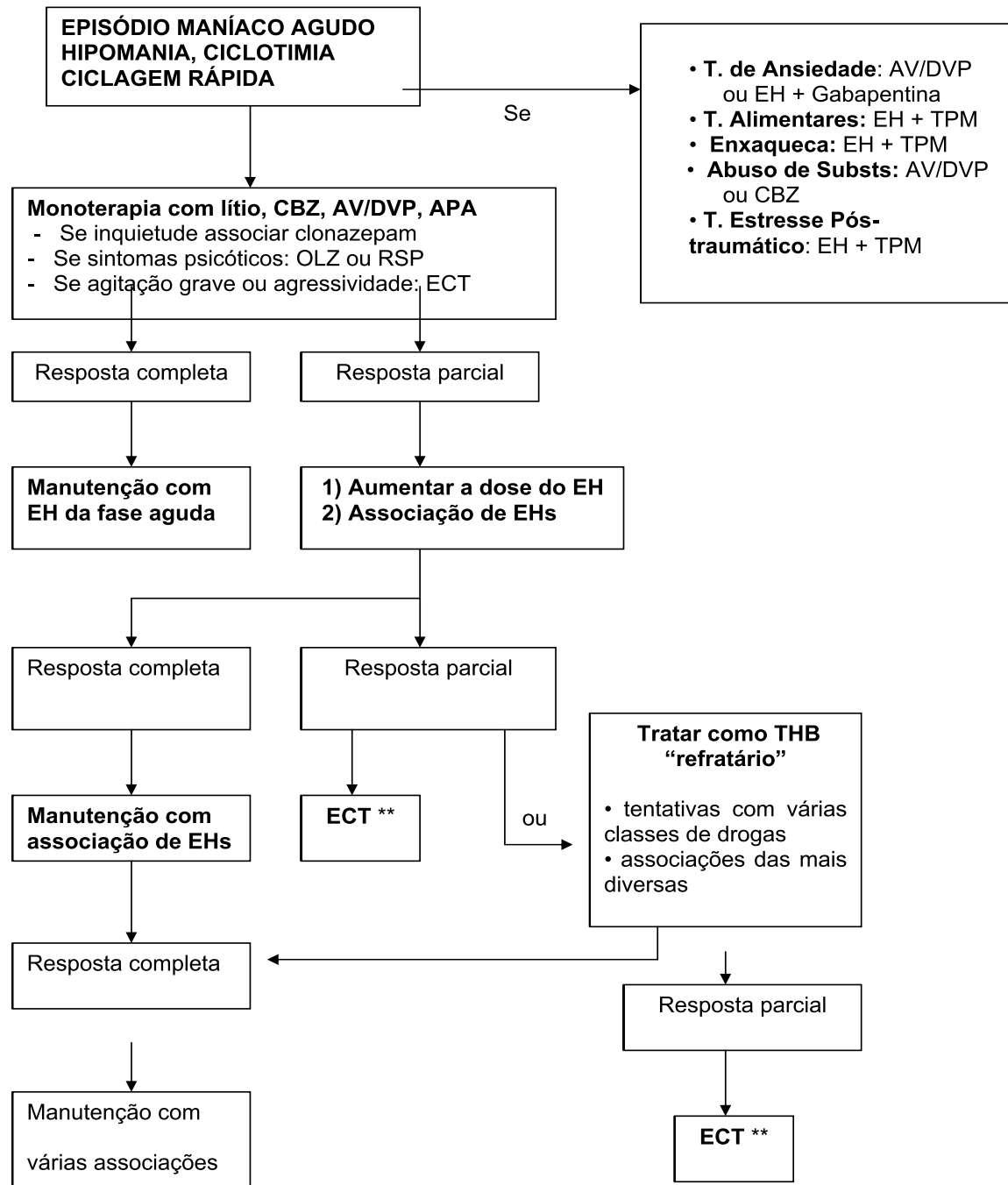
ZUNG, Parreira Stevin. **Estudo comparativo com ressonância magnética cerebral em idosos com Transtorno afetivo bipolar em usuários ou não de lítio**. 2007. 175 f. Tese (Dourado em Ciências). Área de concentração: Psiquiatria – Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <

<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-11032008-112942/pt-br.php>>.
Acesso: 11 mai. 2012.

ANEXO(S)

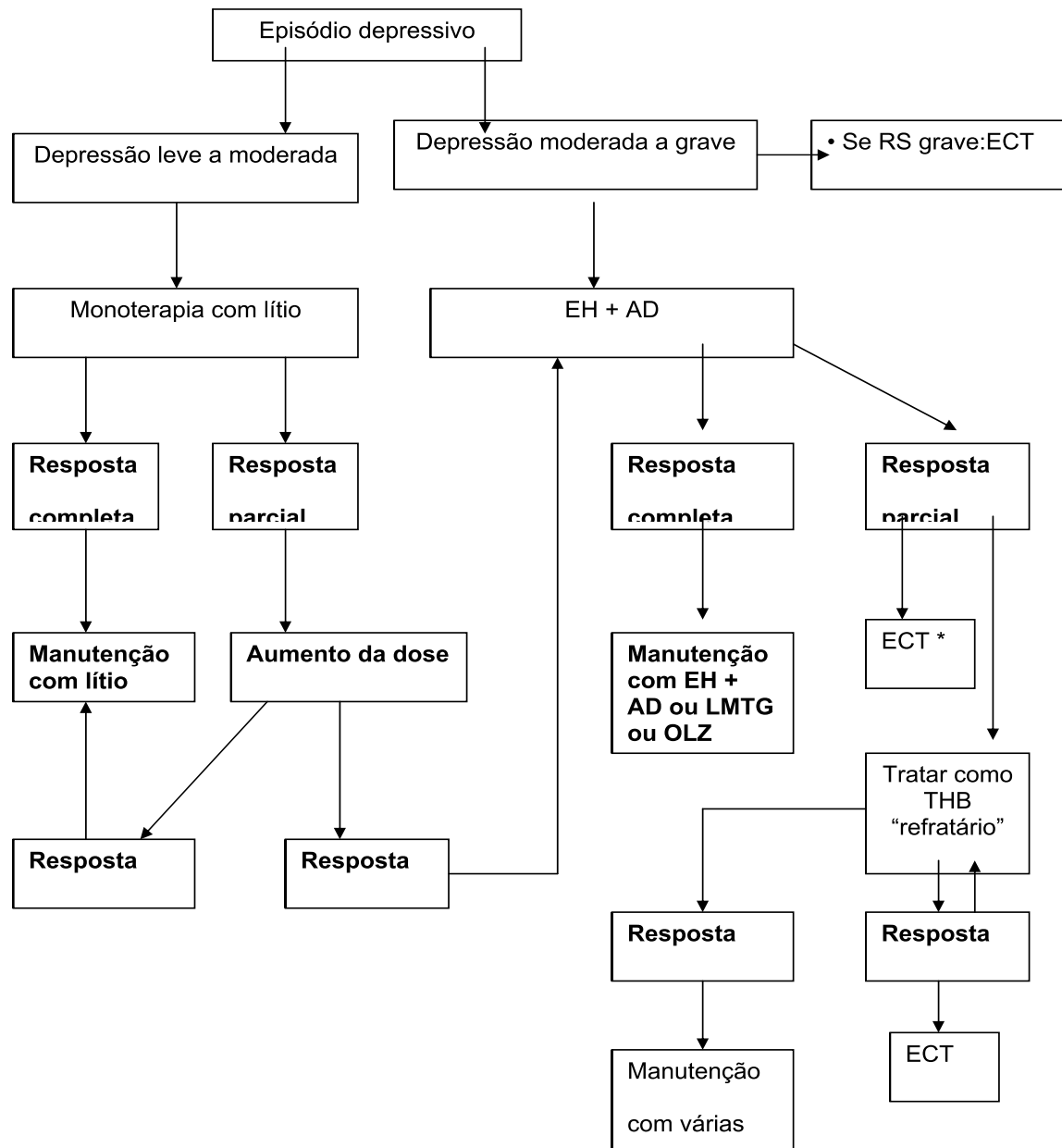
ANEXO A – Algoritmo do tratamento farmacológico de episódios maníacos

Fluxograma 1. Episódio Maníaco, Hipomania, Ciclotimia e Ciclagem Rápida



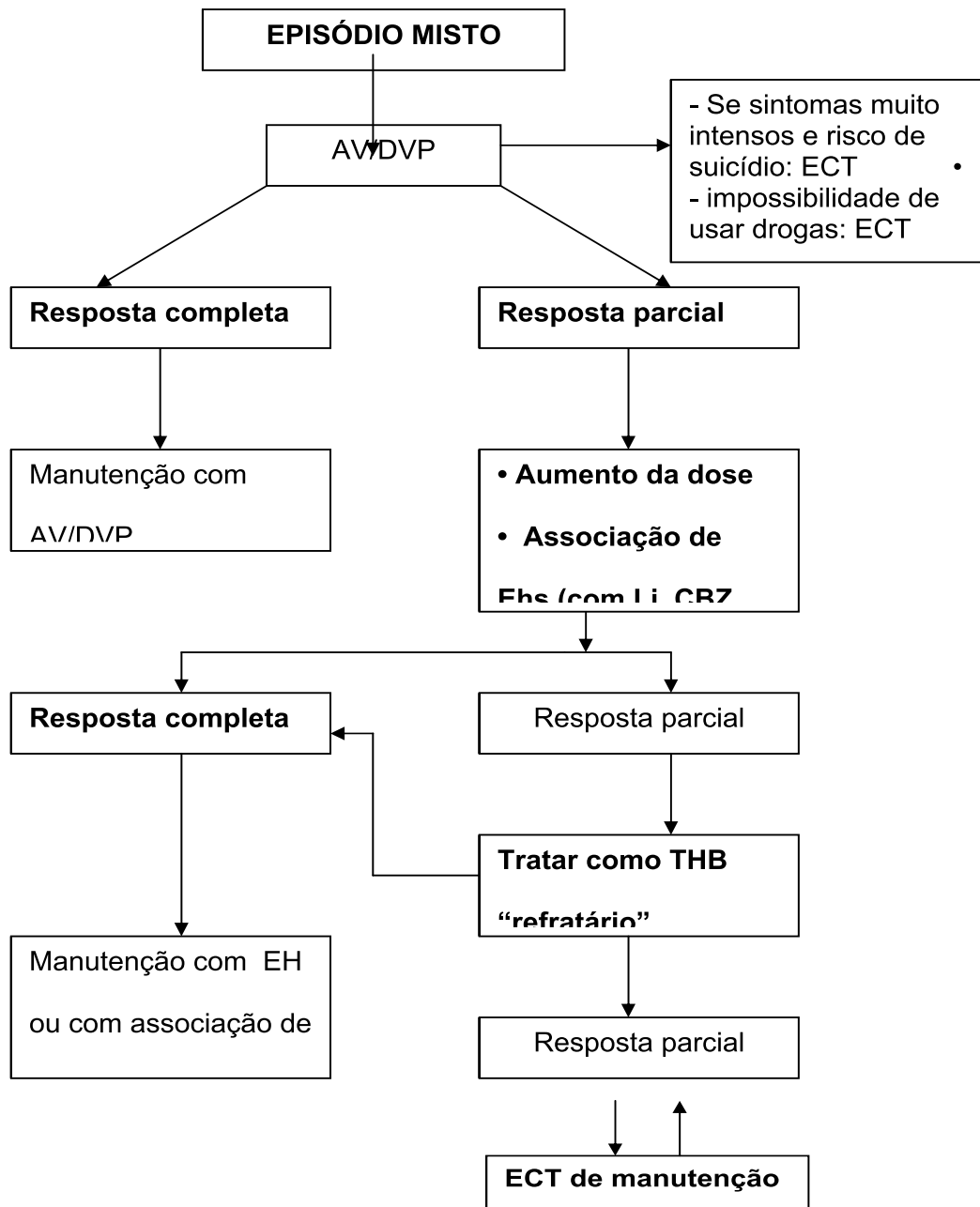
Fonte: Shansis; Cordioli, 2005.

Fluxograma 2. Episódio depressivo bipolar



Fonte: Shansis; Cordioli, 2005.

Fluxograma 3. Episódio Misto



Fonte: Shansis; Cordioli, 2005.